ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1944-45 N° 19

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1945

devant la

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

par

Jean FABRY

Né le 29 Novembre 1920, à SAUVÉ (Gard)

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Ses Résultats

JURY :

Président : M. MERIEL, *Professeur à la Faculté de Médecine*

Assesseurs :
- M. DARRASPEN, *Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.*
- M. PIERRE, *Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.*

SABLÉ
IMPRIMERIE E. COCONNIER
2, Place Raphaël-Elizé, 2
1947

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

MM.

Directeurs Honoraires .. .. CUILLÉ
MARTIN

Professeur honoraire. .. .. LECLAINCHE
Directeur.. .. .. PONS

Professeurs

Chaires.

I — Chimie et Pharmacie.. .. .. N.
II — Anatomie.. .. .. FLORENTIN
III — Physiologie .. .. N.
IV — Anatomie Pathologique - Inspection des viandes .. .. LOMBARD
V — Parasitologie.. .. .. BRIZARD
VI — Médecine.. .. .. DARRASPEN
VII — Chirurgie.. .. .. LASSERRE
VIII — Pathologie du Bétail .. .. BERTHELON
IX — Maladies Microbiennes .. .. N.
X — Zootechnie .. .. PONS

Agrégés

Anatomie. .. .. BENOIT
Zootechnie .. .. LADRAT

Chefs de Travaux

Chimie et Pharmacie. .. .. GODFRAIN
Médecine. .. .. FLORIO
Chirurgie. .. .. PUGET
Pathologie du Bétail.. .. .. TOURNUT

Assistants

Médecine. .. .. JUTEAU
Chirurgie. .. .. GOUDAB
Maladies contagieuses .. .. JOUBERT

Cours Complémentaires

Pisciculture et maladie des poissons. .. .. .. SECONDAT

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 Mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 Juin 1924).

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

EN

MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Ses Résultats

FABRY Jean

Né le 29 Novembre 1920, à SAUVÉ (Gard)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548916_0146

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

Dont la bonté et la bienveillance ont conquis l'affection de ses élèves.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Au cours d'une conférence au dixième Congrès de Chimie pure et appliquée de Rome, en mai 1938, le Professeur Fourneau s'exprimait en ces termes :

« Jusqu'à ces trois dernières années, les efforts pour combattre les maladies microbiennes n'avaient pas été couronnés de succès. Les chimistes I. G. Mietzch et Klarer, avec le concours de Domagk, bactériologiste, ont découvert les propriétés antistreptococciques d'une matière colorante azoïque, dérivée de l'amino-phénylsulfamide : le prontosil.

« Cette découverte sensationnelle fut suivie, peu de temps après par une autre découverte, non moins intéressante, celle qu'ont fait J. et Mme Tréfouel, F. Nitti et D. Bovet, des propriétés antibactériennes encore plus étendues d'un des composants du Prontosil : l'amino-phénylsulfamide lui-même. C'est une substance excessivement simple, blanche, cristallisée, connue depuis longtemps, qui révolutionne maintenant la thérapeutique, principalement dans le domaine des méningites à streptocoques et à méningo-coques, de la blennorragie et naturellement de toutes les streptococcies. »

Et sept ans se sont déjà écoulés. La chimiothérapie a fait des progrès. Les champs d'expérimentation étaient libres. En médecine humaine, les publications concernant la sulfamidothérapie fourmillent. En vétérinaire, elle connaît aussi un essor fabuleux. Le sulfamide est presque « le médicament » ; il est une arme chimiothérapique importante et puissante. Nous essayerons d'établir dans quels cas elle s'est montrée efficace et n'oublierons pas de signaler les échecs, comme il se doit, quand on joue franc jeu.

RAPPELS DE CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie se propose la découverte et l'étude des composés chimiques doués de propriétés curatives contre les maladies, ou capables de provoquer des modifications physiologiques utiles à la thérapeutique sur l'organisme du malade.

La paternité de cette science est attribuée à Ehrlich, célèbre par ses recherches sur les composés arsénicaux.

Pour qu'un composé chimique présente de l'intérêt pour la thérapeutique, la condition essentielle exigée est qu'il ne nuise pas, ou le moins possible, aux organes et aux tissus qui hébergent les parasites ou les bactéries. Son organo-tropisme doit être aussi peu prononcé que possible, et, inversement, son parasito-tropisme ou étiotropisme aussi grand que possible. La valeur thérapeutique des médicaments chimiothérapiques s'exprime par le coefficient chimiothérapique C/T où C étant la dose curative pour un animal déterminé, infecté ou parasité d'une manière convenue (par unité de poids), T, la dose maxima tolérée par unité de poids.

On tend à utiliser actuellement le rapport T/C appelé coefficient thérapeutique d'un médicament donné, pour une espèce donnée, dans une infection précisée ; il n'a pas forcément la même valeur dans toutes les espèces animales et toute généralisation est hasardeuse. Les mécanismes de l'action chimiothérapique sont variés : tantôt le médicament est d'emblée actif sur l'agent de la maladie, s'il est en concentration suffisante, tantôt il donne des combinaisons protoplasmiques reversibles, desquelles il est ensuite lentement libéré, et qui accroissent sa concentration en des points déterminés. Très souvent, le médicament primitif n'a pas d'action par lui-même sur l'agent infectieux et il doit être transformé au préalable, in vivo.

Dans d'autres cas, le médicament a pour effet d'atténuer la vitalité de l'agent infectieux ou de le sensibiliser ; ce qui permet ensuite aux processus normaux de la défense d'intervenir avec succès. Enfin, certains médicaments n'agissent que sur les tissus du malade en stimulant leur aptitude défensive ou en s'opposant à l'attaque de l'agent infectieux.

L'action chimiothérapique peut être entravée par l'accoutumance vis-à-vis de la substance active. Cette résistance est le plus souvent spécifique, c'est-à-dire qu'elle ne s'applique qu'au médicament employé ou à ceux de structure chimique voisine. D'où la nécessité de varier les médications.

HISTORIQUE

C'est en 1935, après avoir constaté que les dérivés les plus dissemblables du Prontosil (sulfamido-chrysoïdine) agissaient de la même manière sur les infections expérimentales de la souris et du lapin que Tréfouel, Nitti et Bovet furent conduits à penser que la sulfamido-chrysoïdine n'agissait qu'à la faveur de son dédoublement dans l'organisme en tri-amino-benzène et para-amino-sulfamide. Ayant expérimenté avec ce dernier composé et reconnu sa remarquable activité anti-microbienne, l'Ecole de Fourneau se plaçait au premier rang des créateurs de la sulfamidothérapie. Ce dernier corps (para-amino-phényl-sulfamide ou sulfanilamide) fut synthétisé au laboratoire de Fourneau sous le numéro 1162 F.

Il est à rappeler que, Porcher expérimentant sur l'Orangé I, le ponceau cristallisé et la chrysoïdine, avait montré, dès 1911, que la grosse molécule colorante se scindait sous l'action des microbes du tube digestif, par fixation d'hydrogène, sur la double liaison du groupement — N = N —. Dans le cas particulier de la chrysoïdine, apparaissaient du triamino-benzène et de l'aniline, ce qui permettait de supposer, par analogie, que le dédoublement de la sulfamido-chrysoïdine donnerait naissance à du triamino-benzène et à de la para amino-phénylsulfamide.

Alors, pourquoi s'embarrasser d'une lourde molécule non active ? Mieux vaut n'utiliser que le support actif : la sulfanilamide.

MODE D'ACTION

Les travaux de Tréfouel ont permis de constater que toute modification apportée à la stucture du 1162 F entraîne une perte ou la disparition totale de l'activité thérapeutique chez l'animal, sauf dans le cas où cette modification résulte d'une N — substitution sur la fonction aminée (= NH^2) ou sur la fonction sulfamide (— SO^2NH^2). Les formules générales des seuls médicaments sulfamidés actifs in vivo sont donc les suivantes : dérivés amino-substitués ou sulfamido-substitués :

amino-substitué

sulfamido-substitué

Les corps sulfamido-substitués sont actifs in vitro, alors que les corps amino-substitués sont inactifs. On admet que l'activité antibactérienne est liée à la présence, dans le sulfanilamide, de la fonction NH^2 libre, alors que les dérivés amino-substitués doivent se scinder au préalable et libérer le radical R et le sulfanilamide, directement actif.

Le mécanisme intime de l'action des sulfamides peut se résumer en trois points :

1° Les sulfamides ne possèdent, aux doses thérapeutiques, aucune action microbicide, mais seulement une action bactériostatique.

A des concentrations très faibles et réalisables en thérapeutique, les sulfamides sont doués « in vitro », d'une action bactériostatique qui amoindrit la vitalité et surtout le pouvoir de prolifération des germes en présence.

Parmi les nombreux produits obtenus à partir de la sulfanilamide, l'expérience montre que les médicaments dépourvus in vitro de pouvoir bactériostatique sont inaptes à l'usage clinique.

2° L'action bactériostatique est impuissante à elle seule à entraîner la guérison des maladies microbiennes. C'est au moyen de défense naturels de l'organisme qu'il appartient de détruire les microbes.

Tréfouel, Nitti et Bovet, Keefer et Rantz, ont démontré expérimentalement que la sulfanilamide n'est pas un corps bactéricide, mais simplement bactériostatique. Levaditi a souligné que c'est la phagocytose qui joue le rôle essentiel dans la guérison, en détruisant finalement les microbes inhibés dans leur développement. « Quand la bactériostase est acquise, disent Harvier et Perrault, parce que le sulfamide s'est trouvé au contact du germe en proportion convenable et que le germe a été sensible à son action, il y a eu, en quelque sorte, rupture de l'offensive microbienne et stabilisation du front. Puis les germes vieillissants deviennent vulnérables aux défenses de l'organisme et ce sera l'ultime nettoyage. Bien entendu, il faut toujours que le « barrage sulfamide » soit infranchissable à d'éventuels retours offensifs de l'attaque microbienne. Mais, au fond, c'est la première rupture, le premier endiguement faute de quoi, toute défense étant emportée et submergée, qui ont gagné la partie. »

3° L'action bactériostatique des sulfamidés est la conséquence d'une perturbation des processus diastasiques.

Pour expliquer cet effet bactériostatique des sulfamidés, les faits suivants, connus sous le nom de « Phénomène de Woods » ont été mis en évidence, à savoir :

Certains extraits bactériens, des levures, des peptones, inhibent l'action des sulfamides et rétablissent le développement microbien in vivo et in vitro. Recherchant en effet quelle pouvait être la nature de l'élément antisulfamide mis en évidence par les travaux antérieurs, Woods eut l'idée de le considérer comme un facteur de pullulation microbienne. S'efforçant alors de déterminer la constitution chimique de ce facteur, il montra qu'il s'agissait d'un acide organique : l'acide p. amino benzoïque. Cette substance, qui se comporte comme une véritable vitamine (vitamine H' de Kuhn) indispensable aux développements de certaines bactéries ou levures, est en effet douée d'un fort pouvoir antisulfamide in vivo et in vitro. Cet acide interviendrait comme co-enzyme d'un enzyme nécessaire à la pullulation microbienne.

Kuhn et Fourneau ont montré que l'antagonisme sulfamide-acide para-amino-benzoïque agissait selon la loi d'action de masse et que tout se passait comme si le sulfamide, en prenant la place du facteur de croissance dans un édifice moléculaire indispensable à la vie du microbe, donnait ainsi naissance à un nouveau corps inactif et inutilisable par le microbe.

ACTION ANTITOXIQUE

Mais ces médicaments ne bornent pas seulement leur action au germe. Ils s'en prennent également aux toxines qu'ils sont susceptibles de sécréter, et les neutralisent.

Cette action porte à la fois sur les endotoxines et les exotoxines.

ACTION ANTIENDO-TOXIQUE

Levaditi et Vaisman ont démontré les premiers cette action antitoxique. Ils font observer d'abord que les germes se développent généralement dans l'organisme grâce à trois moyens :

1° En s'entourant d'une capsule pour échapper aux phagocytes.

2° En secrétant une leucocidine agissant aussi bien in vivo et in vitro.

3° En élaborant une hémolysine plus ou moins active.

Pour mettre en évidence les propriétés antileucocidique et antihémolytique des sulfamides, les auteurs utilisent une leucocidine et une hémolysine obtenues par centrifugation de cultures.

ACTION ANTILEUCOCYDIQUE

In vitro, les sulfamidés montrent une action empêchante sur la leucocidine. Les leucocytes conservent longtemps leur aspect normal et leur vitalité, alors qu'ils se vésiculisent et cessent d'émettre des prolongements amiboïdes dans les mélanges-témoins.

ACTION ANTIHÉMOLYTIQUE

Elle est manifeste sur un mélange d'hémolysine, d'hématies de mouton ou de lapin et de quantités variables de sulfamide. Mais elle ne se montre pas, vis-à-vis d'un système hémolytique constitué par de l'alexine de cobaye et de la sensibilisatrice anti-mouton. C'est dire qu'elle est étroitement spécifique de l'hémolysine streptococcique. Ce pouvoir antihémolytique du sulfamide semble proportionnel à son activité thérapeutique. Mais l'exemple le plus typique de l'action endotoxique des sulfamides est fourni au cours de l'infection expérimentale de la souris par le gonocoque. La culture de gonocoque est additionnée de mucine et injectée dans le péritoine. La mort survient le plus souvent par péritonite ou septicémie gonococcique. Mais, dans 20 % des cas, il y a lyse massive des gonocoques et intoxication par l'endotoxine libérée. Les mêmes résultats sont obtenus par les extraits de corps microbiens.

Or, les sulfamides se sont trouvés agir curativement, que la mort des témoins ait eu lieu par péritonite ou par intoxication due aux endotoxines.

ACTION ANTIEXOTOXIQUE

Mayer a montré que le 1162 F et le Dagenan empêchaient le développement du tétanos chez la souris infectée par injection de terre tétanifère. Cette activité est considérable car dans certains essais il a obtenu une protection de 80 % des souris, alors que l'infection était mortelle

dans 90 % des cas. A la suite de ces essais, il a voulu voir si les corps étudiés étaient également nocifs dans l'infection produite par des bacilles tétaniques purs ou dans l'intoxication provoquée par l'injection de la toxine tétanique seule. L'activité antitétanique du 1162 F et du Dagenan s'exerce seulement sur l'infection avec de la terre tétanifère, mais également sur celle provoquée par des bacilles tétaniques purs. Cette action est dirigée contre le bacille même.

Le 1162 F présente in vitro, dans des conditions appropriées, une action neutralisante très marquée sur la toxine tétanique. Par contre, il n'a pas pu mettre en évidence, jusqu'à présent, d'action antitoxique nette in vivo.

PRINCIPAUX SULFAMIDES UTILISÉS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

SULFANILAMIDE

C'est le para amino-phényl-sulfamide : 1162 F de Fourneau. Poudre cristalline, blanche, inodore, de saveur légèrement amère, peu soluble dans l'eau (0,85 %), soluble en milieu acide ou alcalin ; les solutions aqueuses sont stables si on les conserve à l'obscurité, et stérilisables à 115° pendant 30 minutes.

RUBIAZOL

C'est le 6-carboxysulfamido-chrysoïdine, poudre rouge, dont le sel de sodium est soluble dans l'eau (5 %). Ne colore ni la viande ni le lait.

SEPTAZINE

C'est le para benzyl-sulfanilamide. Poudre blanche, inodore, insipide, soluble en milieu alcalin. Faible toxicité.

SOLUSEPTAZINE

C'est le para (γ phényl-propylamino) phényl sulfamide, $\alpha\,\gamma$ disulfonate de sodium. Cristaux incolores solubles dans l'eau.

DAGENAN

C'est le para-amino-phényl-sulfamido-pyridine. Poudre blanche inodore, très peu soluble dans l'eau, 1 pour 1.000. Soluble en milieu alcalin ou acide, 1 pour 10.

SOLUDAGENAN

C'est le dérivé sodé du dagenan ; très soluble dans l'eau (30 %) à utiliser par voie intra-veineuse Provoque

des phlébites si l'injection est mal faite à cause de l'alcalinité de ses solutions qui sont toxiques pour les tissus.

THIAZOMIDE

C'est le 2 (para-amino-phényl-sulfamido) thiazol. Poudre blanche, incolore, insipide, très peu soluble dans l'eau.

FONTAMIDE

C'est le para amino-benzo-sulfo-thio-urée. Blanc, inodore, insipide, soluble dans l'eau à raison de 1,1 pour 1.000 ; donne des solutions sodées strictement neutres (pH variant de 6,8 à 7,2). Injectables en solution neutre à 33 %.

GANIDAN

C'est le para-amino-sulfonyl-guanidine. Poudre blanche, cristallisée, inodore, de saveur peu agréable, soluble dans l'eau à raison de 0,88 % à 20 degrés.

ABSORPTION - CIRCULATION - EXCRÉTION

Les divers sulfamides sont utilisés per os (Dagenan, Thiazomide) ou par voie parenterale pour les produits en solution.

Descazeaux, Courtade et Rocq, ont montré que la teneur du sang en sulfamide est maximum dans les premières heures après l'administration. Ils ont fait absorber 50 gr. de 1162 F à un cheval de 500 kg., soit 0 gr. 10 par kg de poids vif. Les dosages pratiqués à des heures différentes indiquent :

Dès la 1re heure, le sang contient : 8 mgr. 5 par 100 cm^3.

à la 4e	«	«	: 6 mgr. 5	«
à la 6e	«	«	: 5 mgr.	«
à la 8e	«	«	: 4 mgr.	«
à la 24e	«	«	: 0 mgr.	«

L'urine prélevée à la 7e heure contient 160 mgr. de sulfamide pour 100 cm^3.

Halpern et Durel ont étudié le taux de sulfamide dans le sang et son excrétion chez le chien. Le Dagenan donné par voie bucale sous forme d'une suspension aqueuse passe très rapidement dans le sang. On en trouve déjà une quantité importante une heure après l'ingestion (6 à 8 mgr. pour 100 cm^3 avec une dose de 0 gr. 25 par kg.). Le taux maximum est atteint entre la 3e et la 4e heure (11 mgr. pour 100 cm^3) ; cette concentration reste à peu près constante jusqu'à la 7e heure ; puis décroît peu à peu pour ne subsister qu'à l'état de traces à la 24e heure et à la 48e heure. La concentration dépend de la dose : ceci n'est vrai que dans une certaine limite, ce rapport n'existant pas pour des doses très élevées. Après des ingestions répétées, le produit ne s'accumule pas dans l'organisme : 24 heures

après la 5e ingestion, le taux est à peu près le même que 24 heures après la première.

Par voie intra-musculaire, le soludagenan apparait en quantité massive dans le sang. Une heure après l'injection de 0 gr. 25 par kg. on trouve 8 à 11 mgr. par 100 cm^3. Le maximum est atteint vers la 6e heure (14 à 28 mgr. pour 100 cm^3) ; 48 heures après l'injection, on n'en trouve plus que 1 mgr. pour 100 cm^3.

Par voie intraveineuse, on assiste rapidement à une inondation massive de la circulation mais rapidement le taux de sulfamidémie se stabilise autour de 10 à 12 mgr. pour 100 cm^3, de une demi-heure à 7 heures, après une injection de 0 gr. 10 par kg. Ce taux reste sensiblement constant : 24 heure après l'injection, on trouve encore dans le sang 3 mgr. pour 100 cm^3.

En résumé, administré « per os », le Dagenan passe rapidement dans le sang. Son taux de sulfamidémie est maximum vers la 4e heure. Introduit par voie parenterale sous forme de soludagenan, il s'y trouve à une concentration légèrement plus élevée, mais le rythme de l'absorption et de l'élimination sont identiques.

L'élimination se fait principalement par voie urinaire. Elle est en relation avec la concentration sanguine. Le produit passe dans les urines dès les premières heures. Pour de faibles doses, on trouve 80 à 90 % du produit ingéré. Pour de fortes doses, le pourcentage est de 50 à 60 %.

L'élimination urinaire chez le lapin se fait scus la forme acétylée. Le Ganidan, administré au chien, s'élimine surtout par les fèces. Après l'ingestion d'une dose unique de 0 gr. 50 par kg. de poids vif, on constate qu'après trois jours l'élimination urinaire n'est que de 5,6 %, alors que l'élimination par les fèces est de 80 %.

L'élimination par la mamelle est extrêmement faible. Stevenson, après avoir traité des vaches atteintes de mammite déclare que la teneur du lait de chaque quartier et de chaque animal, en sulfanilamide, a subi peu de variations, qui n'ont pas dépassé 0 mgr. 2 par 100 cm^3. L'excrétion des sulfamides par le lait ne permet donc pas de prévoir une sulfamido prévention chez le jeune.

Des auteurs Danois ont étudié le passage transplacentaire de plusieurs dérivés sulfamidés chez la lapine. Ils ont constaté que la concentration de ces corps ne se trouve pas au même taux dans le sang maternel et dans celui du fœtus. Le rapport de la concentration du sang du fœtus à celui de la mère varie pour chaque corps ; il est de :

33 % pour le sulfathiazol.
60 % pour la sulfapyridine.
40 % pour le sulfaméthylthiazol.

Quelles que soient les quantités de sulfamides administrées, la concentration placentaire va toujours parallèlement avec la concentration sanguine maternelle dans les proportions indiquées plus haut.

Ce passage des sulfamides à travers le placenta est fort intéressant à connaître. Mais cette observation n'a trait qu'à la lapine, qui a une placentation tout à fait différente de celle de la vache. En milieu infecté par les germes provoquant les maladies des jeunes, il serait intéressant de saturer l'organisme du fœtus de sulfamides avant sa naissance, afin d'empêcher l'éclosion de polyarthrites, omphalo-phlébite, etc...

TOXICITÉ - TOLÉRANCE

La toxicité est fonction du médicament et de l'animal auquel il est administré. Les sulfamides ont à peu près tous la même toxicité qui est due à la présence de sulfanilamide dans leur constitution. Mais leur pouvoir thérapeutique reste grand : leur toxicité est faible en fonction de leur action antimicrobienne.

La tolérance est d'autant plus grande que la diffusibilité et l'élimination sont plus rapides. Nos animaux domestiques semblent très résistants et principalement le chien, pour lequel la dose mortelle de sulfanilamide absorbée per os serait supérieure à 4 gr. 5 par kg. de poids vif. (Molitor et Robinson).

Comme exemple de tolérance, Malterre, Ginieis citent le cas d'un veau dont le poids est passé de 63 à 83 kg. en 26 jours et qui a absorbé pendant ce temps 874 gr. de sulfamide. Autre cas : celui d'un porcelet dont le poids est passé de 9 à 23 kg. et qui a absorbé en 53 jours 438 gr. de sulfamide ; des agneaux de 23 kg. qui, en 25 jours, ont reçu 258 gr. de sulfamide, n'ont pas présenté d'intolérance de même que le veau et le porcelet précités.

Mais si dans nos espèces animales la tolérance est grande, il n'en existe pas moins certains signes d'intoxication.

On peut avoir affaire à une intoxication aiguë due à l'administration d'une dose unique et massive de sulfamide, ou à une intoxication chronique et progressive qui cesse avec la suspension du traitement.

L'intoxication dans toutes les espèces s'annonce par du dégout alimentaire, de l'inquiétude, de la tristesse, assez souvent par de l'essoufflement. Surviennent bientôt

l'hébétude, la torpeur, la titubation, la démarche chancelante, la chute sur le sol, les signes d'une paralysie envahissante. Fréquemment, les intoxiqués présentent des déviations de la tête et de l'encolure, une marche en oblique, de l'excitation, puis une agitation désordonnée quand ils sont tombés.

Manseau a observé sur un cheval atteint de gourme purulente et qui avait reçu en 4 jours 87 gr. 50 de sulfamide, un incident se traduisant, le deuxième jour, par une légère perte de l'appétit, le troisième jour, de la diarrhée, le quatrième jour, de l'hémoglobinurie, du tenesme persistant, correspondant à un prolapsus rectal des selles avec du mucus. Deux jours après, les symptômes se sont amendés et, avec la fin des signes d'intoxication, la guérison de la gourme.

Miller et Murdock signalent que chez les veaux, des doses de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par kg. de poids vif, continuées pendant près d'un mois, n'ont causé aucune altération en dehors d'une légère inappétance et d'un peu de polyurie. Une dose de 0 gr. 60 par kg. déclenche, le quatrième jour, des signes s'aggravant et se terminant par la mort en 48 heures. Les porcelets semblent posséder une grande résistance à l'intoxication sulfamidée, car ils ont supporté sans dommage des doses de 0 gr. 75 par kg. pendant 50 jours, mais une dose de 1 gr. 08 à 1 gr. 12 entraîne des symptômes alarmants invinciblement mortels, si on continue l'administration.

De toutes les espèces animales, les agneaux paraissent être les plus sensibles aux effets toxiques du sulfamide. Bien que plusieurs individus n'aient éprouvé que de légers troubles avec des doses de 0 gr. 76 et de 0 gr. 90 par kg. d'une façon générale, l'ingestion de 0 gr. 55 et même pour d'anciens intoxiqués, la dose de 0 gr. 50 par kg. a déchaîné des troubles graves et provoqué la mort.

Bardoulat a cité des crises épileptoïdes observées chez un chat traité pour gastro-entérite par la soludagenan, à raison de 3 cm^3 à 33 %, suivies d'une grande prostration. Tout était rentré dans l'ordre 8 heures après.

Boin a montré dans sa thèse, que l'administration de sulfamidés n'a pas de retentissement sur la formule globulaire sanguine, ni sur le métabolisme des pigments ; et,

conclut-il, qu'un tel médicament (Dagenan) peut être administré, même à très fortes doses sans altérer les différents constituants du sang, ni perturber la fonction urinaire.

En résumé, dans toutes les espèces animales que nous venons d'énumérer, on peut considérer, comme pratiquement sans danger, des doses quotidiennes et répétées, de l'ordre de 0 gr. 10 à 0 gr. 30 par kg. de poids vif.

Les médicaments sulfamidés ont donc une toxicité assez réduite, mais qui, néanmoins, demande au cours du traitement, une certaine vigilance. C'est la raison pour laquelle les sulfamides ont été inscrits au tableau C. (Décret du 2-12-1940).

PRINCIPALES APPLICATIONS CLINIQUES

Après l'engouement du début pour les sulfamides, leur indication semble actuellement se limiter à certaines affections microbiennes, dont l'origine est connue : streptococcies, infections post-partrum, staphylococcies, pasteurellose, certaines affections à ultra-virus ou à germes anaérobies, mycoses. Nous suivrons donc le plan ci-dessus énoncé.

STREPTOCOCCIES

GOURME

Déjà, avant la guerre 1939-40, Velu et Zottner, avaient attiré l'attention sur les bons résultats obtenus par l'emploi des sulfamidés (Soluseptazine).

Castay cite dans sa thèse trois observations concernant le traitement de trois gourmeux, dont un présente une broncho-pneumonie gourmeuse et une angine. Ces trois cas ont rétrocédé, sous l'effet de la médication sulfamidée (Dagenan) intraveineuse.

Brenier a traité un cheval gourmeux et l'a rétabli en six jours, après avoir administré 13 gr. 86 de dagenan. Tous les cas de gourme ont été complètement guéris par l'administration de Dagenan ou de soludagenan.

Ces animaux ont été traités par des doses faibles de Dagenan (5 gr.) ou soludagenan (5 à 33 gr. en plusieurs fois). Il faut remarquer que la posologie n'est pas précisée pour chaque espèce animale et que l'échelle des doses est fort étendue.

Florio qui a fait un large emploi du soludagenan au cours de la guerre 39-40 considère que la posologie préconisée au début est tout à fait insuffisante, au moins pour le

traitement d'attaque : après deux doses massives séparées par un intervalle de 24 heures, il obtient régulièrement la défervescence thermique ; dans la suite, la dose d'entretien beaucoup plus faible est maintenue pendant 2 à 5 jours.

Descazeaux, Courtade et Rocq traitent les gourmeux par le 1162 F et leur donnent, le premier jour du traitement, 40 gr. de sulfamide per os en électuaire ; en quelques jours, ils obtiennent une amélioration très nette, la baisse de la température, le retour de l'appétit, une respiration plus calme et plus facile. Le traitement massif est maintenu pendant six jours au moins.

Il est à remarquer que dans cinq cas de pneumonie gourmeuse, le traitement n'a apporté aucun changement dans la marche de la maladie, ce qui semblerait confirmer l'opinion du professeur Marcenac, à savoir, que les sulfamidés peuvent « abréger l'évolution des atteintes de moyenne gravité, mais ne modifient pas la marche des formes sévères ». L'accord n'est donc pas encore fait. Les sulfamidés n'ont pas donné les résultats qu'on était en droit d'attendre de par leur action spécifiquement antistreptococciques. Le temps fixera les véritables limites de cette action.

Nouvel cite le cas de 12 chimpanzés qui, au cours de leur voyage d'Afrique en France, furent tous atteints d'affections respiratoires. Chaque malade fut traité par du soludagenan en intramusculaire, à raison de 1 gr. 50 pendant trois jours. Aucun décès ne fut enregistré.

MAMMITES

Stevenson relate les faits suivants : 10 vaches laitières hébergent des streptocoques dans leur mamelle ; elles ont reçu 648 gr. de sulfanilamide en huit jours. Ce traitement n'a pas entraîné l'élimination des streptocoques de la mamelle. L'auteur tend à attribuer l'impuissance de la sulfamidothérapie au fait que la température était peu élevée. On a montré que la sulfanilamide (1162 F) possède des propriétés bactéricides à la température de 40° mais n'a que des propriétés bactériostatiques à 37°. Le médicament eut été efficace si la température avait été de 40° ou au moins supérieure à 38°.

Miller et Murdock ont utilisé eux aussi le 1162 F dans la mammite streptococcique chronique pendant six jours, à raison de 0 gr. 4 par kg. comme dose initiale et de 0 gr. 20 toutes les deux heures. La disparition des streptocoques n'a pas été définitive. Il y a eu seulement une diminution passagère du nombre de germes dans le lait.

Dans la mammite chronique à streptocoques de Nocard et Mollereau, Sigonnaux prétend que la soluseptazine reste le médicament de choix.

Un cas de mammite aiguë bovine, avec signes locaux bruyants, volumineux œdème du quartier malade, liquide sero-purulent, s'est trouvé sensiblement amélioré après une seule injection sous-cutanée de 10 cm^3 de soludagenan et qui a cédé définitivement en quatre jours à une deuxième injection.

Les mammites aiguës traitées elles aussi par des injections de soluseptazine ont été guéries par une ou plusieurs injections de 3 gr. Les mamelles ont toujours repris leur état normal et la secrétion lactée est redevenue normale.

Dans les cas de mammites, le succès de la sulfamidothérapie sera liée à la précocité de l'intervention. Très douteux dans le cas d'infection ancienne, il doit être escompté lorsque le traitement aura été appliqué dès l'apparition des premiers symptômes de mammite aiguë.

La sulfamidothérapie, dans le cas de mammites chroniques, peut aboutir à rendre le germe en cause, un sulfamido résistant et inefficaces les traitements postérieurs avec des sulfamides.

INFECTIONS POST-PARTUM

Glubislavich a soigné de nombreux cas de métrites aiguës chez la chienne et chez la chatte, avec écoulement vulvaire purulent rougeâtre, consécutif soit à un part laborieux, soit à une affection ascendante. Les étalements faits à partir de cet écoulement ont montré la présence de nombreux streptocoques et parfois de staphylocoques. Le thiazomide est administré à raison de 4 gr. par jour. Cette dose est, soit maintenue, soit légèrement diminuée (3 gr.) ; son administration est poursuivie jusqu'à la rétrocession des symptômes cliniques. La guérison est obtenue en 15 à 20 jours.

Castay a utilisé, dans des cas identiques, le Dagenan ou le soludagenan et a obtenu d'excellents résultats.

Lartigue, après 13 observations de métrites chez nos petites femelles carnivores, en arrive à conseiller la sulfamidothérapie dans le traitement des infections puerpérales de ces deux espèces.

Chez nos grandes femelles domestiques, les résultats se superposent à ceux-ci et la sulfamidothérapie est à conseiller dans les affections de l'appareil génital femelle.

MENINGO-ENCEPHALO-MYELITE DU CHEVAL

Lesbouyries, Colle, ont isolé dans la méningo-encéphalo-myélite, un streptocoque après la mort d'un cheval atteint. Après l'échec de la sérothérapie antistreptococcique, ils ont administré de la soluseptazine, à raison de 3 gr. par jour, en deux injections et 6 gr. de septazine per os et par jour.

En l'espace de 15 jours, les malades reprennent leur état normal. Les animaux, quelque temps après, font une rechute. Le traitement est à nouveau indiqué. Trois animaux sur quatre guérissent complètement en un mois.

Velu, Zottner et Miegeville utilisent, eux aussi, dans ce qu'ils appellent la paraplégie infectieuse des équidés, des colorants azoïques sous forme de rubiazol et de Prontosil-Bayer. Les animaux traités ont été guéris.

MALADIES DES JEUNES

Les observations ne manquent pas, qui prouvent que dans les maladies des jeunes dues à des germes divers : colibacille, pasteurolle et surtout streptocoques, la sulfamidothérapie a donné de bons résultats.

Pégon préconise pour les veaux nouveaux-nés, le traitement préventif en milieu infecté : depuis trois ans, il fait pratiquer dès la naissance, une injection de soludagenan de 1 gr. intra-musculaire et la mortalité n'existe plus. Dans les cas rares où les animaux traités préventivement présentent des symptômes de diarrhée, celle-ci cesse après l'administration d'un antidiarrhée classique.

Pilotte a traité 27 veaux atteints de septicémie pluriforme par le Dagenan : 24 veaux ont été guéris, 3 sont

morts. Malgré les rechutes observées de temps à autre, cette sulfamidothérapie constitue une méthode efficace et très rapide quant à ses résultats, d'application facile et dépourvue de toxicité. Aucun traitement symptomatique n'est nécessaire. Seules certaines mesures d'hygiène, telles que boissons alimentaires ou diète, selon le cas, bonne aération, sont à recommander.

Darrou a publié, en 1939, deux observations qui prouvent l'efficacité d'une sulfamidothérapie précoce. Il traite un veau de 6 jours et un de 4 jours par le soludagenan et la vitamine D. Ces deux veaux ont été guéris très rapidement avec deux injections de 3 cm^3 de soludagenan en solution à 33 %. Dans une autre exploitation, où la septicémie des veaux sévissait sous forme de diarrhée, le soludagenan a été d'abord utilisé en intra-veineuse, à raison de 3 à 6 cm^3 et les deux injections suivantes ont été faites en intra-musculaire. L'amélioration de l'état de l'animal est très rapide et se fait sentir dans les 24 heures qui suivent les injections. Les seuls échecs seraient dus à des interventions trop tardives.

Gentil-Becoz signale le cas d'un veau de quatre semaines avec fèces hémorragiques, forte hyperthermie, dont l'état a été amélioré en 48 heures par l'association Dagenan per os (6 gr.) et soludagenan (10 cm^3).

Gibbons a réduit à 25 % la mortalité des veaux atteints de pneumonie en administrant, dès le début de la maladie, 5 gr. de Dagenan, 2 fois par jour. L'amélioration s'est fait sentir en 24 à 48 heures.

Un échec de la sulfamidothérapie a été enregistré par Truche, Malterre et Ginieis ; après une suite de succès enregistrés dans le traitement de la septicémie des veaux par les sulfamides, les auteurs ont eu quatre échecs ; il s'agissait d'une septicémie enterococcique foudroyante, dont la souche, isolée par Ginieis, s'est montrée d'une virulence extrême. Les vêles sont mortes en l'espace de 24 heures au maximum. Le sulfamide conserve cependant son efficacité contre le strepcoccoque et d'autres bacilles de la septicémie, mais il s'est montré impuissant contre l'enterocoque.

Labelle a soigné des poulains atteints de polyarthrites, de septicémie, avec le para-amino-benzène-sulfonamide. Le médicament a été administré aux doses suivantes :

1er jour de traitement	:	1 gr.	à raison de	5	fois par jour
2e «	:	1 gr.	«	4	«
3e «	:	1 gr.	«	3	«
4e «	:	1 gr.	«	2	«
5e «	:	1 gr.	«	1	«

L'auteur mélange le 1162 F à du bicarbonate et dilue le tout dans du lait de la mère. Dans 95 % des cas de poly-arthrite avec ou sans complications, la guérison est radicale ; les lésions articulaires disparaissent progressivement et complètement. On est même surpris de la guérison, dans la plupart des cas.

Le traitement que préconise Manseau illustre clairement la nécessité de recourir d'emblée à des doses massives. Ce vétérinaire souligne l'influence heureuse du traitement sulfamidé de l'omphalophlébite suppurée du poulain de lait. Cette médication lui a permis de réduire à néant les conséquenses fâcheuses des localisations articulaires.

En résumé, malgré l'échec de Malterre et Ginieis, on peut dire que toutes les fois que le streptocoque est en cause dans les maladies des jeunes, l'efficacité des sulfamides est incontestable.

Cette médication permet de réduire considérablement la mortalité en bas âge.

STAPHYLOCOCCIES

Henry et Guilhon ont essayé la soluseptazine dans l'anasarque des chiots, qui se traduit par une bouffissure de l'extrémité antérieure de la tête, pouvant remonter jusqu'à la base des oreilles ; elle s'accompagne d'adénite suppurée ou non des ganglions sous glossiens et d'une forte hyperthermie. Ce corps s'est avéré très efficace. Les injections sous-cutanées de 10 à 20 cm^3, selon la taille, sont bien supportées et doivent être répétées pendant 2 ou 3 jours, puis espacées de 48 heures environ. Lorsque l'affection est prise dès le début, il semble qu'il ne faille que 4 à 5 injections pour guérir le jeune chien. Ces mêmes auteurs ont traité plusieurs chiens atteints de staphylococcie cutanée avec plaies fistuleuses et écoulement purulent.

Traités par du Dagenan administré per os et du soludagenan en intra-veineuse, ces animaux ont présenté une

amélioration rapide de leur état et la guérison s'en est suivie. Il semble, disent-ils, que ces sulfamides sont capables plus que d'autres, d'agir sur les staphylocoques si difficiles à détruire dans leur repaire cutané, où ils sont souvent associés au Demodex.

Dans le même ordre d'idée, Castey cite le cas d'un chien de 5 ans, atteint de staphylococcie cutanée ; deux injections de soludagenan en intra-veineuse ont provoqué la dessication des lésions, la disparition de l'inflammation. La peau est normale, quoique un peu épaissie.

Andriansen a obtenu de bons résultats dans la même maladie en utilisant le Dagenan seul, sans anatoxine. Les doses qu'il emploie, varient avec la taille de l'animal. La dose journalière varie de 3 à 5 gr. L'emploi du soludagenan en intraveineuse, par son effet plus rapide, est plus efficace que le dagenan administré per os. L'association dagenan et soludagenan est encore pus active.

Mais dans la staphylodemodecie, les résultats ne sont pas aussi encourageants. Il semble bien que le sulfamide agirait puissamment dans les dermites primitives, mais qu'hélas, dans une staphylodemodecie secondaire à une demodexose, la médication est à peu près inactive, tant que persiste le demodex dans le tégument.

Hobstein et Richou ont essayé sur des chiens atteints de staphylodemodecie, l'association anatoxine-sulfamide. Les résultats sont encourageants. Cette association semble renforcer l'action de l'anatoxine staphylococcique sans toutefois favoriser le développement de l'antitoxine spécifique. Dès la mise en œuvre du traitement associé, un changement favorable dans l'allure de l'affection est souvent remarqué.

Les résultats, encore peu précis, demandent à être vérifiés. Dans le traitement de ces affections si rebelles, l'association iode-sulfamide, préconisée en médecine humaine, serait peut-être intéressante à tenter, l'iode permettant la pénétration plus facile de sulfamide dans les lésions nodulaires souvent imperméables.

Dans les cas de mammite staphylococcique suraiguë ou chronique, la soluseptazine n'a aucun effet aussi bien chez la chienne que chez la lapine et la vache. Il en est de même de la métrite post-partum de la chienne, déterminée

par un staphylocoque. Le dérivé sulfamidé n'est efficace que si l'affection se traduit par des symptômes généraux. Ceux-ci disparaissent dans les 24 à 48 heures, sans le secours d'autres médicaments. Mais, pour tarir la suppuration de la mamelle ou de l'utérus, il faut prolonger la médication sulfamidée pendant plusieurs jours et traiter localement en même temps.

En résumé, la soluseptazine serait efficace contre les staphylocoques produisant une exotoxine et déterminant des symptômes généraux, mais son action serait diminuée et même nulle sur les staphylocoques atoxiques, qui déterminent des lésions locales (Berthelon et Brivois).

MALADIES A VIRUS

Levaditi avait émis l'opinion, à la suite d'essais, aux résultats divers, qu'il pourrait y avoir deux catégories d'ultra-virus, les uns sensibles, les autres réfractaires aux sulfamidés. Se basant sur cette opinion, certaines affections de nos animaux domestiques ont fait l'objet d'un traitement sulfamidé. Ce sont :

Chez le cheval : la fièvre typhoïde.

Chez le bovin : l'anasarque, le corysa gangreneux, les complications de la fièvre aphteuse.

Chez le chien : la maladie du jeune âge ou de Carré.

Chez le chat : la gastro-entérite infectieuse.

Dans la fièvre typhoïde, Quentin relate que le soludagenan, à la dose de 20 cm^3, par voie intraveineuse, renouvelée au bout de 24 à 48 heures, a donné des résultats extrêmement nets : la durée moyenne de la maladie a été de trois jours et demi ; aucune localisation n'a été enregistrée.

Dans l'anasarque bovine, Carel expérimente, en pays basque, le dagenan. Ses observations sont démonstratives de l'efficacité de ce sulfamide. Un bœuf de 4 ans est traité par une injection de 20 cm^3 de soludagenan. Le sixième jour, l'état de l'animal est normal. L'injection est renouvelée par précaution le sixième jour, à dose de 10 cm^3. L'animal a été guéri.

Autre observation. — Une vache atteinte d'anasarque est traitée par une injection de soludagenan. La températu-

re tombe de 40°8 à 38°8 ; une semaine après, une injection de rappel est à nouveau pratiquée pour empêcher toute récidive éventuelle.

Dans les complications de la fièvre aphteuse, les dérivés sulfamidés sont d'application toute récente. Ces médicaments doivent être considérés comme susceptibles de modifier très favorablement les complications et d'en abréger la durée. Ils semblent agir là, en exaltant les moyens de défense de l'organisme. L'emploi local agit sur les exfolliations muqueuses, buccales et pharyngées, sur le décollement d'onglons, sur les dermites des extrémités, sur la désépidermation des trayons. Le moins qu'on puisse dire est que la médication sulfamidée en milieu infecté, par séries de traitements périodiquement renouvelés, avait permis d'obtenir une évolution bénigne. Au surplus, sur les vaches laitières, le sulfamide avait paru éviter la période fébrile et l'abaissement de la production lactée (Darrou). Prescrits à forte dose pendant environ 10 jours, les sulfamidés permettent d'éviter la plupart des complications redoutables et diminuent sensiblement la perte de la production lactée. Les signes généraux et locaux (température, aphtes) sont toutefois peu influencés. Cependant la mortalité est moindre et il semble aussi que l'emploi, à titre préventif, des sulfamides notamment chez les veaux, soit à conseiller. Les boiteries ont toutes guéri sans séquelles et la lactation redevient normale dans la plupart des cas après la guérison (Gentil-Becoz).

Dans un cas de coryza gangreneux typique, un résultat très favorable est à porter à l'actif du soludagenan : trois injections intramusculaires à deux jours d'intervalle de 20 cm^3, 30 cm^3 et 20 cm^3 permettent de considérer l'animal comme guéri. Les troubles oculaires persistent ; 5 jours plus tard, une nouvelle injection de 20 cm^3 provoque la guérison de l'animal en quelques jours.

Dans la péripneumonie des bovins, Girard a essayé le dagenan. Le succès du résultat thérapeutique est fonction de la précocité du diagnostic. Le dagenan a été employé pour une vingtaine de bovins de 2 à 6 ans, à tous les stades de l'affection, en injection intraveineuse, à raison de 10 cm^3 pendant quatre jours chez les adultes et pendant trois jours pour les jeunes. Ce qui ressort de façon précise, c'est que « six bœufs traités depuis cinq mois sont

cliniquement guéris et vivent au milieu d'animaux indemnes, sans présenter le moindre symptôme lié à une séquelle de l'affection. L'auteur conclut :

« Les guérisons obtenues, si elles ne comportent pas toujours une restitution intégrale des organes atteints, permettent néanmoins l'utilisation des bovidés dans la finalité que nous leur réservons : reproduction et engraissement ».

Le dagenan se montre aussi actif que le novarsenobenzol, qui est, pour ainsi dire, le médicament spécifique de cette maladie. Il a l'avantage d'être plus économique tout en étant aussi actif.

Dans la maladie de Carré, le virus agit surtout en affaiblissant l'organisme et en permettant aux microbes saprophytes de devenir pathogènes. Vergé a montré que la microflore du poumon du chien infecté était composée de colibacilles, de streptocoques, de bacille parathyphique, et de bien d'autres. Ce sont ces microbes de sortie qui déterminent les complications toujours graves de la maladie, dont les plus redoutables sont les formes pulmonaire, nerveuse, digestive, hépato-rénale.

Marcus et Necheles ont institué un traitement à base de 1162 F en partant de ce principe : que les germes de sortie (streptocoques) sont plus dangereux que la maladie naturelle. Le 1162 F a été donné per os à raison de 0 gr. 33, trois fois par jour ; ce traitement a été institué dès l'apparition du jeutage et prolongé aussi longtemps que le jeutage a persisté. Sur 17 animaux traités, 16 ont guéri.

Brenier et Castay, qui ont utilisé systématiquement le dagenan, en arrivent à ceci : l'efficacité des sulfamides est excellente au stade d'envahissement. Ils citent de nombreux cas où l'administration des sulfamides dès le début de l'affection, a eu d'heureux résultats, entrainant la guérison.

Peltier arrive à cette conclusion que l'administration, à forte dose, dès le début, a donné les meilleurs résultats en utilisant simultanément septazine et soluseptazine. Les sulfamides s'avèrent de valeur nulle lorsque les malades présentent des complications graves, pulmonaires, gastro-intestinales ou hépato-rénales.

L'opinion la plus générale était que le dagenan, comme l'écrivait Zottner, donnait les meilleurs résultats et surtout plus rapides que les autres sulfamidés ; il procurait des améliorations surprenantes et la guérison dans les cas qui auraient pu, sans cela, être considérés comme incurables. Mais, ajoutait-il : « c'est dans les localisations broncho-pulmonaires que les résultats sont les plus nets ». Cette opinion est justifiée ; mais le thiazomide donne parfois des résultats meilleurs que ceux obtenus par le dagenan, grâce à sa plus grande tolérance.

Gliubislavich a montré, dans ses nombreuses observations, que les formes respiratoires de la maladie de Carré ont été efficacement traitées par le thiazomide, à raison de 3 à 5 gr. par jour et répété tout au cours de la maladie. Le thiazomide semble très actif dans les formes septicémiques et respiratoires, à leur début. Son efficacité se fait sentir dans les tout premiers jours qui suivent son administration. Il peut être associé sans inconvénient à d'autres sulfamides. Sa tolérance est parfaite même à de très fortes doses.

Nombreuses sont les observations concernant le traitement sulfamidé du typhus du chat. Piteau-Mennerat cite de nombreux exemples où les résultats ont été positifs et je me permets de reprendre une observation qui semble typique :

Chat noir âgé de 7 mois. — L'animal présenté à la consultation, est malade depuis huit jours ; depuis 5 jours, il ne mange pas, il vomit, il a de la diarrhée, il est très abattu, recherche les endroits sombres et a l'extrémité de la langue gangrénée. Température 35°5. Le diagnostic de typhus est porté. Le pronostic est sombre. On pratique une injection de 10 cm^3 de soluseptazine sous la peau et une injection de 30 cm^3 de sérum physiologique. Le soir, la température est de 36°2. Le lendemain 4 janvier : température du matin, 36°1. Nouvelle injection de 5 cm^3 de soluseptazine et de 30 cm^3 de sérum physiologique. Le soir, nouvelle injection de soluseptazine. Température 37°2. Le 5 janvier : température 38°8 au matin et 38°9 le soir. L'animal mange un peu de viande et boit son lait avec plaisir. La langue présente une nette amélioration. Pendant cette journée on ne fait qu'une seule injection de soluseptazine. Les 6 et 7 janvier : température 38°5. L'animal paraît guéri. Il s'alimente normalement. Nous lui faisons pren-

dre per os un comprimé de septazine dosé à 0 gr. 50. L'animal est repris par son maître et aucun traitement de consolidation n'est recommandé.

Les chances de succès sont presque absolues, lorsque les animaux accusent une température élevée. Le résultat est beaucoup incertain lorsque le malade est en hypothermie. Et pourtant, le cas précédent montre qu'on peut guérir un animal qui a 35°5 de température. Le Ganidan, utilisé par Alquier pour combattre la gastro-entérite du chat, apporte un appoint qu'on ne saurait négliger dans le traitement de cette maladie, qui fait tant de ravages parmi nos petits carnivores domestiques. La sulfaguanidine administrée per os, se trouve dans les selles à une concentration élevée. L'absorption intestinale est très facile. Le ganidan agirait in loco.

Sur la maladie de Carré, rien de décisif n'a été apporté. Ceci est dû au polymorphysme de cette affection. Les sulfamides (dagenan et thiazomide) ont une action nette dans les formes pulmonaires débutantes.

La soluseptazine ou la septazine restent le médicament de choix pour la gastro-entérite infectieuse du chat (Robin et Charton).

PASTEURELLOSES

Le domaine de la sulfamidothérapie s'est étendu à des germes éloignés du type coccus. Les pasteurelloses provoquent chez nos animaux domestiques, des septicémies ou bien se localisent électivement sur l'appareil respiratoire.

Les premiers essais furent faits par Nouvel, dans une exploitation de la région parisienne, sur des porcelets atteints de pneumo-entérite. L'auteur a associé auto-vaccin et soludagenan. Tous les animaux traités par cette double médication survivent. D'autres, traités par le soludagenan seul, à raison de 14 cm^3 par animal ou à raison de 7 gr. de dagenan survivent tous sauf un.

D'autres sont traités exclusivement par le dagenan per os, à la dose de 4 comprimés répétés 5 jours de suite. Sur 11 porcs, 8 guérissent, 2 sont abattus, le dernier meurt.

Cet essai a la valeur d'une expérience parce qu'il a

été conduit méthodiquement. Les résultats sont encourageants.

Hérode, en Normandie, signale des faits identiques. Sur 37 porcs atteints, 30 sont traités par la sérothérapie avec des résultats médiocres, et les 7 autres, quoique plus gravement atteints, sont traités par le soludagenan à raison de 20 cm^3 de solution à 6 %.

Castay décrit dans sa thèse une observation concernant un porcelet atteint de pneumonie bilatérale, dont il a très attentivement suivi l'évolution et qui s'est terminé par la guérison.

Il semble bien que l'action favorable du dagenan sur l'évolution de la pasteurellose porcine soit indiscutable mais à la condition que les doses soient fortes et leur administration répétée à de courts intervalles.

Dans les services de pathologie du Bétail d'Alfort et de Toulouse, les professeurs Berthelon et Chelle ont spontanément employé le dagenan pour traiter la bronchopneumonie des bovins.

Dubois a relaté l'histoire d'une épizootie de bronchopneumonie infectieuse dans un même élevage où, dit-il, « sur 10 veaux placés les uns à côté des autres, plusieurs toussent mais ne présentent pas de dyspnée, tandis que deux veaux âgés respectivement de 5 et 6 mois sont atteints de broncho-pneumonie. Ces derniers sont dans un état grave ; l'un d'eux est même quasi désespéré : enophalmie, anorexie, muqueuses oculaires cyanosées. Chacun d'eux reçoit 15 gr. de soluseptazine en intraveineuse puis per os, pendant 5 jours consécutifs 10 gr. de 1162 F. Au bout de 8 jours, les deux veaux étaient complètement rétablis.

Des auteurs suisses ont pu, par administration de 1162 F enrayer chez le lapin l'évolution morbide de pasteurella bubaliseptica.

Etendant le domaine de la sulfamidothérapie, Lapalu et Saurat ont appliqué au choléra des poules les résultats obtenus en laboratoire par Levaditi et Vaismann.

En 1942 et 1943, sur le sud-ouest, a sévi une épizootie de choléra aviaire. Pour juger de l'efficacité de la médication aux sulfamides (dagenan, thiazomide, 1162 F et

septazine) ces auteurs n'ont traité, dans un élevage infesté, qu'un certain nombre d'animaux en laissant de côté le reste qui constituent les témoins. Les années à choléra provoquent dans les basses-cours des hécatombes très rapides en l'espace d'une nuit ou bien de quelques jours. Les poules ont reçu un quart de comprimé de dagenan, soit 0 gr. 125 de sulfamide, les dindons et les oies, un demi comprimé, soit 0 gr. 25 de sulfamide. Ce sont les doses employées par Lapalu. Les doses quotidiennes utilisées par Saurat sont le double des précédentes.

Un tableau est plus éloquent :

Espèces	Animaux traités		Animaux non traités	
	Nombre d'animaux	*Nombre de décès*	*Nombre d'animaux*	*Nombre de décès*
Oies	54	1	37	15
Canards	31	0	18	14
Poules	233	2	830	119

soit au total une proportion de pertes d'environ 1 % sur les sujets traités et 17 % sur les sujets non traités.

Le dagenan et le thiazomide semblent doués d'une activité manifeste et capables d'enrayer la mortalité en milieu contaminé, beaucoup plus facilement que la septazine et le 1162 F.

Saurat estime qu'un traitement quotidien d'une durée de 2 ou 3 jours permettant la préparation d'un auto-vaccin est suffisant. Cet auto-vaccin sera injecté le lendemain de la dernière administration de sulfamide.

Espérons que ces résultats concluants seront généralisés et qu'ils rentreront dans la pratique courante.

AFFECTIONS MYCOSIQUES

Berthelon et Vallin ont expérimenté la fontamide dans l'actinomycose cutanée des bovins. Dès les premiers jours du traitement, ils ont constaté que la plaie cesse d'être prurigineuse et cicatrise assez rapidement. Puis il y a une regression progressive dans la réaction fibreuse qui l'entou-

re. L'animal dont il s'agit a été traité en deux fois à trois semaines d'intervalle. Après le second traitement, la plaie de la paroi costale est presque complètement cicatrisée. La peau a repris sa souplesse et son épaisseur normale. L'animal est considéré comme guéri. Les doses étaient de 30 cm^3 de fontamide en solution à 20 %, à raison de 20 cm^3 le matin et 10 cm^3 le soir, pendant 10 jours et, parallèlement aux injections, ils ont administré 15 gr. de fontamide en poudre per os.

Delfosse, dans sa thèse, cite le cas d'un veau atteint de glossite actinomycosique. Son état général est franchement mauvais. La bête est maigre. Ses muqueuses sont pâles. La mastication est pénible. La langue est tuméfiée dans la cavité buccale ; elle pend hors de la bouche. Sa couleur est violacée et on note de nombreuses ulcérations jaunâtres à sa surface. Le ptyalisme est abondant. Après un traitement à l'iodure de potassium, l'état général reste stationnaire. On administre pendant trois jours 30 cm^3 de fontamide. On note alors une nette diminution du volume de la langue dont la base a retrouvé une souplesse relative. Le bord libre reste cependant dur et scléreux. L'état général est toujours très mauvais et l'animal meurt dans un état de maigreur prononcée. La langue avait retrouvé sa souplesse dans les parties postérieures qui tendaient à redevenir normales. Le volume tout entier de l'organe avait bien diminué et la langue pouvait de nouveau prendre sa place dans le canal lingual. Ce qui prouve l'efficacité du traitement de l'actinomycose par ce sulfamidé agissant électivement sur les affections mycosiques.

SULFAMIDOTHÉRAPIE LOCALE

La sulfamidothérapie locale a pour but principal d'obtenir une concentration locale plus grande que celle procurée par l'administration générale. Elle trouve ses applications les plus courantes dans le traitement d'infections localisées pour lesquelles intervient une pullulation microbienne de variétés multiples et souvent très résistantes. Les sulfamides in loco ne permettent pas aux microbes la possibilité de s'accoutumer, vu leur forte concentration, ce qui peut se produire alors que les sulfamides sont introduits dans l'organisme par une voie quelconque. D'autre part, cette concentation locale est nécessaire par la présen-

ce dans le foyer de produits de dégradation (peptones) capables d'inhiber l'action des sulfamides.

Les sulfamides sont employés in loco sous forme de poudres, de crayons, d'ovules, de pommades ou de solutions .

On adapte chaque forme de présentation au cas à traiter.

Dans les plaies post-opératoires, la sulfamidothérapie locale est généralement associée à la sulfamidothérapie interne. Toutes les opérations portant sur les cavités splanchniques sont justiciables de cette thérapeutique, qui d'ailleurs a donné de très bons résultats. Nous en observons les effets chaque jour en clinique chirurgicale.

La sulfamidothérapie locale doit être précoce, intéresser toutes les parties accessibles du foyer traumatisé, ce qui ne doit pas faire négliger les soins classiques : lavages, épluchage, ablation des tissus nécrosés, des esquilles, etc. Ainsi le terrain sera préparé au sulfamidé par l'acte chirurgical, comme l'acte chirurgical sera complété par le traitement sulfamidé. Il est nécessaire que le sulfamide soit porté dans la blessure largement et partout. Sur des tissus mous, c'est à la forme solide des sulfamides qu'il faut faire appel. La pulvérisation permet en effet un essaimage rationnel du produit. La dose de poudre à prévoir varie bien entendu avec l'étendue de la lésion.

Par contre, il est des circonsstances où la forme liquide s'impose, c'est lorsqu'il faut imprégner les cavités séreuses, articulaires, pleurales, péritoneales. Le soludagenan injectable est fort adapté à cet usage.

Que ce soit avec le produit liquide ou solide, le pansement doit être renouvelé toutes les 24 à 48 heures. La sédation des phénomènes infectieux généraux est obtenue généralement en deux jours. L'évolution locale est parfaite.

Les infections cutanées justiciables de l'emploi des pommades sulfamidées à base de 1162 F ou de ses dérivés, sont les impétigos,les pyodermites, certains eczémas, des ulcères cutanés divers, les brûlures. Cette médication inhibant quelque peu le processus de cicatrisation, il faut la supprimer dès qu'elle n'est plus indispensable.

Nos maîtres, Darraspen et Florio, ont ouvert la voie de la sulfamidothérapie locale dans un cas d'abcès de la paupière supérieure et de kératite ulcéreuse d'origine traumatique. La médication classique n'a pas apporté d'amélioration de l'état oculaire. La suppuration cornéenne ne se tarit pas. Pour éviter la pan-ophtalmie, ces deux auteurs utilisent, localement, la fontamide en pommade dont la polyvalence est bien connue. L'application locale deux fois par jour, puis permanente, de pommade sulfamidée, aboutit au tarissement de la sécrétion de pus en 6 jours.

Il faut signaler la rapidité avec laquelle la sulfothiourée supplantant toutes les médications classiques, a permis le tarissement du processus suppuratif et la cicatrisation de l'ulcère cornéen compliqué de staphylomeirien. Seule la sulfamidothérapie locale et ininterrompue a permis l'obtention d'un résultat si favorable.

Nous n'avons qu'un souhait à formuler : c'est que la sulfamidothérapie se généralise elle aussi ; en ce qui nous concerne, nous en ferons une large utilisation, tant dans l'armée où nous allons être appelé que dans la clientèle que nous exercerons dans la suite.

SULFAMIDOTHÉRAPIE SYSTÉMATIQUE

Depuis 10 ans, la sulfamidothérapie s'est généralisée à des affections d'origine très diverses. Certaines affections de l'homme ne relèvent pour ainsi dire plus que d'elle. En médecine vétérinaire, les résultats restent encore imprécis parce que tout d'abord certaines maladies sont dues à des associations microbiennes, que les sulfamides n'ont pas toujours été utilisées de façon rationnelle, conforme à leur mode d'action et, enfin, parce que les sulfamides restent un médicament cher. Or, notre médecine est essentiellement économique. Si, depuis la guerre 39-40 le prix du bétail a considérablement augmenté de valeur, il n'en était pas de même auparavant et, bien souvent il était préférable d'envoyer un animal à la boucherie que d'instituer un traitement coûteux.

La sulfamidothérapie, pour être efficace, doit être rationnelle. Or, la conception actuelle du mode d'action des sulfamides nous enseigne :

1° Que l'action des sulfamides est bactériostatique.

2° Que cette action se fait par le déplacement de l'acide para-amino benzoïque, selon les lois d'action de masse, c'est-à-dire qu'il s'effectue d'autant plus rapidement qu'il y a moins d'acide à déplacer (nombre de germes) ou davantage de sulfamide (concentration du médicament) pour opérer la substitution.

3° Que la stérilisation de l'organisme est réalisée par les moyens naturels qui parachèvent l'œuvre des sulfamides.

Donc, cette conception nous impose une thérapeutique précoce, massive, soutenue et relativement courte.

INTERVENTION PRÉCOCE

Une intervention précoce n'est pas toujours possible en médecine vétérinaire où le malade n'est visité bien souvent que lorsqu'il présente les signes cardinaux de l'affection. C'est à nous d'éduquer les masses paysannes en leur faisant comprendre tous les bienfaits qu'ils peuvent retirer de cette nouvelle thérapeutique.

INTERVENTION A DOSES MASSIVES

Ceci représente tout l'intérêt de la sulfamidothérapie locale.

On peut arriver, dans les affections aiguës, à un taux de sulfamidémie qui provoque la bactériostase microbienne. Les voies digestives et parenterales arrivent à créer rapidement ce taux de sulfamidémie si l'administration est faite à doses massives. La diffusion et la rapidité de l'élimination interviennent elles aussi.

La dose d'attaque doit donc être très grande et varier avec les espèces (voir posologie).

INTERVENTION SOUTENUE

Il faut assurer un taux permanent de sulfamide dans les humeurs. Des doses fractionnées et régulièrement administrées aboutissent en quelques jours à une stabilisation entre l'absorption et l'excrétion.

INTERVENTION DE COURTE DURÉE

Les observations cliniques prouvent que la sulfamidothérapie fait sentir ses effets favorables dès les premiers jours de son administration. Si une amélioration nette n'est pas obtenue au bout d'une semaine maximum, rien ne sert de continuer le traitement sulfamidé.

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Il faut renforcer les moyens de défense de l'organisme et réveiller le pouvoir phagocytaire des humeurs par les abcès de fixation, la colloïdothérapie.

Quelques incompatibilités sont à signaler avec le formol, le chlore, qui réagissent sur les sulfamides pour les transformer, avec les dérivés de l'acide para-amino-benzoïque : novocaïne, syncaïne, scurocaïne, avec les arsenicaux.

POSOLOGIE

En matière de posologie, les vétérinaires ne sont pas d'accord. Il faut évidemment tenir compte du poids de l'animal, et Dieu sait si nos animaux domestiques présentent des poids différents : du chat ou du lapin, qui pèsent à l'état adulte 3 kg. à 3 kg. 500, au cheval ardennais ou au bœuf nivernais, de 800 à 1.000 kg.

Nous baserons notre posologie sur les expériences de Bazeley et Jokobowicz concernant les diverses doses et la concentration sanguine de la sulfamide chez le cheval. Le taux de l'absorption peut être irrégulier si le médicament est administré en comprimés ou en capsules. La concentration dans le sang, selon le temps écoulé depuis l'administration, est assez régulière pour qu'il soit permis de la prévoir sans trop de risques d'erreurs.

Par exemple, chez quatre chevaux auxquels on a donné 4 gr. par 100 kg. de poids corporel, la concentration sanguine, après une heure, a varié de 3 mgr.1 à 3 mgr.7 par 100 cm^3 ; après 24 heures, avec la même dose, chez 6 autres chevaux, la concentration était de 0,7 à 1,2.

L'accumulation du médicament qui a suivi l'administration d'une dose de 60 gr. pendant 3 jours permet ensuite d'abaisser la dose à administrer à 40 gr. tout en maintenant la même concentration sanguine.

Les auteurs précités ont établi un tableau de concordance des doses à administrer avec le poids des animaux et le taux de la concentration sanguine en sulfanilamide.

Poids des Chevaux	Concentration désirée en mgr. par 100 cm3 de sang			
	2 mgr.	*3 mgr.*	*4 mgr.*	*5 mgr.*
375 kg. 1er jour	35 grs.	45 grs.	56 grs.	67 grs.
à partir du 2e jour	25 grs.	30 grs.	37 grs.	43 grs.
500 kg. 1er jour	48 grs.	60 grs.	75 grs.	90 grs.
à partir du 2e jour	32 grs.	40 grs.	50 grs.	60 grs.
625 kg. 1er jour	57 grs.	75 grs.	93 grs.	110 grs.
à partir du 2e jour	38 grs.	50 grs.	62 grs.	75 grs.
750 kg. 1er jour	65 grs.	90 grs.	110 grs.	135 grs.
à partir du 2e jour	45 grs.	60 grs.	75 grs.	90 grs.

Il nous semble qu'un chiffre facile à retenir est celui de 0 gr. 10 de sulfamide par kg. de poids vif ; pour les grandes espèces : chevaux et bovins de tous âges, pour les porcs, les moutons et les chèvres. Ceci s'entend pour la dose d'attaque qui, évidemment, peut et même doit être diminuée jusqu'à 0 gr. 05 à partir du 3e jour du traitement. Ces doses doivent être administrées fragmentées, le jour du traitement.

Pour le chien : on peut aller jusqu'à 5 gr. de sulfamides par jour.

Pour le chat : dose quotidienne, 1 à 2 gr. de sulfamide.

La médication sulfamidée est chère. Et notre médecine est essentiellement économique. Souhaitons que dans un proche avenir, la sulfamidothérapie soit meilleur marché.

CONCLUSION

En médecine vétérinaire, la sulfamidothérapie a donné des résultats appréciables qui permettent de considérer la gourme, les mammites streptococciques aiguës, les infections puerpérales, les septicémies des nouveaux-nés, les affections typhoïdes, l'actinomycose, voire la maladie de Carré, comme justiciables de son application.

Les résultats dépendent essentiellement de la façon dont cette thérapeutique est appliquée. A notre sens, l'inocuité pratiquement absolue de la méthode fait que l'on peut préconiser son application comme traitement d'attaque de toutes les affections de quelque nature qu'elles soient.

Nous basant sur les résultats obtenus, nous pouvons être optimistes quant aux résultats à venir.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur :*
DARRASPEN.

Vu : *Le Président de la Thèse :*
MERIEL.

Vu : *le Doyen :*
GORSE.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 22 Mars 1945.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

Rappels de Chimiothérapie 11

Historique. 13

Mode d'action. 15

Principaux sulfamides utilisés en Médecine Vétérinaire .. 21

Absorption - Circulation - Excrétion. 23

Toxicité - Tolérance 27

Principales applications cliniques. 31

a) Streptococcies 31

b) Staphylococcies.. 36

c) Maladies à virus.. 38

d) Pasteurelloses 42

e) Affections mycosiques 44

f) Sulfamidothérapie locale 45

Sulfamidothérapie systématique.. 49

Posologie. 51

Conclusion 53

BIBLIOGRAPHIE

ALQUIER. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1944.

ANDRIANSEN. — Th. Doct. Vét. Paris 1943.

BERTHELON & VALLIN. — Bull. Ac. Vét. 1943.

BOIN. — Th. Doct. Vét. Paris 1941.

BRENIER. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1941.

BRENT. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1941.

CAREL. — Bull. Soc. Vét. Prat. 1938.

CASTAY. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1941.

DARRASPEN & FLORIO. — Revue de Méd. Vét. 1943.

DARRON. — Cahiers de Méd. Vét. 1943 et 1939.

DESCAZEAUX-COURTADE & ROCQ. — Bull. Acad. Veto de France 1939.

FOURNIER. — Th. Doct. Vét. Lyon 1942.

GENTIL-BECOZ. — Th. Doct. Vét. Lyon 1942.

GLUBISLAVICH. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1942.

GUERRY. — Th. Doct. Vét. Alfort 1942.

HALPERN-DUREL. — Soc. Biol. Février 1939.

HENRY & GUILLON. — Bull. Acad. Veto de France 1939. — tome 12 et 1938, p. 467.

HOLSTEIN & RICHOU. — Bull. Acad. Veto de France 1938.

LARTIGUE. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1939.

LAPALU. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1943.

LESBOUYRIES-MICHEL-COLLE & BERTHELON. — Bull. Acad. Veto de France. — Tome 10, Janvier 1937.

LESBOUYRIES & BERTHELON. — Recueil de Méd. Vét., Septembre 1938, p. 610.

MALTERRE-GINIEIS. — Bull. Soc. Vét. Prat. Décembre 1938.

MARCOF. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1937.

MILLER-MINGLE. — Jour. Amer. Vét. Méd. Assoc. 1939.

MERY. — Cahier de Méd. Vét. Avril 1937.

MONET. — Rec. de Méd. Vét. Avril 1937.

ORGEVAL. — Th. Doct. Vét. Paris 1942.

PANISSET. — Cahier Méd. Vét. 1935.

PEAN. — Bull. Acad. Vét. 1936.

PELTIER. — Th. Doct. Vét. Toulouse 1939.

PERROT. — Th. Doct. Vét. Alfort 1943.

PIERRE. — Revue Méd. Vét. 1941.

QUARANTE. — Th. Doct. Vét. Alfort 1939.

SAURAT. — Revue de Méd. Vét. et de Zoot. 1943.

SIGONNEAUD. — Th. Doct. Vét. Alfort 1939.

TRUCHE-MALBERN-GINIES. — Bull. Acad. Vet. de France 1940.

VANDEL. — Th. Doct. Vét. Paris 1941.

VELU & ZOTTNER. — Bull. Acad. Vét. 1937.

VERGE. — Revue de Pathol. Comp. 1943.

Sablé. — Imprimerie E. COCONNIER
1947